

Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von
Lungenrundherden anhand der röntgenologisch
ermittelten Tumorverdopplungszeit

von

Peter Martin Bornschlegel

aus

Memmelsdorf / Ofr.

1977 № 164



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0108

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Lungenrundherden anhand der röntgenologisch ermittelten Tumorverdopplungszeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Peter Martin Bornschlegel
aus
Memmelsdorf / Ofr.

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Mühe

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 1977

Für meine Eltern und Doris

Ich danke

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann
für die Überlassung des Themas,

Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. E. Mühe
für die hilfsbereite Betreuung, sowie

Herrn Dr. med. G. Kemmerer, Leiter der
Röntgenabteilung, für die stets freundliche
und zuvorkommende Hilfe bei der Auswertung
schwieriger Röntgenbefunde

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 1
Patientengut	3
Methodik	4
<u>Eigene Ergebnisse</u>	6
I. Schwankungen der Verdopplungszeiten (T_D -Werte) eines Rundherdes wäh- rend des Beobachtungszeitraumes	6
A. Bronchialcarcinom, Verdacht auf Bronchialcarcinom, Tuberkulose	6
B. Metastasenwachstum	12
a) Ohne Beeinflussung in Form von Cytostase oder Bestrah- lung	12
b) Metastasenwachstum unter cy- tostatischer Therapie	22
II. Unterschiede in der Wachstumsge- schwindigkeit mehrerer Metasta- sen beim gleichen Patienten	31
<u>Diskussion</u>	38
I. Zur Methode	38
II. Überlegungen zur Konstanz der Tu- morverdopplungszeit - Folgerungen im Hinblick auf die daraus resul- tierende differentialdiagnostische Bedeutung	41
III. Die Tumorverdopplungszeit als In- dikator für den Effekt therapeu- tischer Maßnahmen	45
IV. Das Wachstumsverhalten mehrerer Metastasen beim gleichen Patien- ten	47
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	52

An der röntgenologischen Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors wurde in jüngster Zeit reges Interesse bekundet. Für diese Methode besonders geeignet erwiesen sich Geschwülste im Bereich der Lunge. Benötigt werden zwei Thoraxaufnahmen in genügendem zeitlichen Abstand (Δt). Von den annähernd kugelförmigen Tumoren wird jeweils der Durchmesser zum Zeitpunkt t_1 und t_2 bestimmt (D_1 und D_2). Mit Hilfe einiger mathematischer Umformungen läßt sich aus den beiden Durchmessern D_1 und D_2 sowie dem Zeitintervall Δt die Wachstumsgeschwindigkeit berechnen. Als Maßeinheit wurde die Tumorverdopplungszeit T_D konzipiert. Sie gibt an in welcher Zeit sich das Volumen des Tumors verdoppelt. Vorausgesetzt wurde dabei stets ein konstantes, exponentielles Wachstum. Es schien eine Methode gefunden, den biologischen Prozeß des Wachstums exakt quantitativ zu erfassen und mathematisch darzustellen. Darüber hinaus schien die Tumorverdopplungszeit T_D differentialdiagnostisch wertvoll zu sein. Die Wachstumsgeschwindigkeit sollte ein Kriterium für die biologische Wertigkeit bzw. Malignität des Tumors darstellen. Zudem wäre die Bestimmung der Tumorverdopplungszeit einfacher und risikoloser, als eine herkömmliche histologische Klärung. Entscheidend jedoch für diese differentialdiagnostische und damit prognostische Aussagekraft wäre die Konstanz der ermittelten Wachstumsgeschwindigkeit bzw. der T_D -werte für einen bestimmten Tumor in einem nicht zu kleinen Zeitabschnitt. Eine zu große Variabilität der T_D -Werte würde deren Bedeutung weitgehend einschränken. Man würde je nach Größe der ermittelten Werte zu jeweils anderen Schlussfolgerungen im Hinblick auf Therapie und Prognose kommen. Die klinische Anwendbarkeit der Tumorverdopplungszeit ist mit deren Konstanz aufs engste korreliert.

Im Rahmen dieser Arbeit soll daher zunächst die Konstanz der Tumorverdopplungszeit für einen bestimmten Tumor in einem gewissen Zeitabschnitt gemessen werden. Weiter soll der Einfluß cytostatischer Therapie auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Metastasen untersucht werden. Schließlich wird das wachstumsverhalten mehrerer Metastasen beim gleichen Patienten diskutiert.

Patientengut

2 974 Krankenblätter von Patienten, die in den Jahren 1956-1975 wegen eines benignen oder malignen Lungenprozesses primärer oder sekundärer Art in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen in Behandlung waren, wurden nach beurteilbaren Lungenrundherden durchsucht. Dabei mußten annähernd 10 000 Röntgeneufnahmen der Lunge (vorwiegend Thoraxübersichtsaufnahmen) begutachtet werden. Nach dieser Vorsichtung erwiesen sich zunächst 185 Patienten als potentiell geeignet, vorausgesetzt zusätzlich vorhandene Röntgeneufnahmen von beteiligten Kliniken bzw. Fachärzten würden uns zur Verfügung gestellt werden. Es reduzierte sich unser Patientengut auf die Zahl von 71 mit insgesamt 133 Rundherden. Bei diesen Patienten lagen mindestens zwei Röntgenbilder in einem genügenden zeitlichen Mindestabstand von 30 Tagen vor. Für eine Betrachtung zur Konstanz der T_D -werte speziell in der hier vorliegenden Arbeit waren aber mindestens drei Aufnahmen erforderlich, um wenigstens zwei T_D -Einzelwerte ermitteln zu können. Hierfür brauchbar waren 41 Rundherde auf 29 Patienten verteilt. 34 davon waren Metastasen, in 4 Fällen lag ein Bronchialcarcinom vor. In einem weiteren Fall handelte es sich um Tuberkulose, und in zwei Fällen war keine histologische Klärung möglich.

Um die Wachstumsgeschwindigkeit von verschiedenen Metastasen beim gleichen Patienten zu untersuchen, konnten lediglich Patienten mit multiplen Rundherden zur Auswertung herangezogen werden. Diese Bedingung traf auf 75 Rundherde bzw. Metastasen, auf 23 Patienten verteilt, zu.

Methodik

Bedingung für eine röntgenologische Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit sind zwei verwertbare Röntgenaufnahmen. Verwertbar bedeutet dabei, daß der auszumessende Tumor annähernd kugelförmig ist, d. h. auf dem Röntgenbild als Rundherd erscheint und gut gegen seine Umgebung abgrenzbar ist. Weiterhin muß das Zeitintervall Δt zwischen zwei Aufnahmen genügend groß sein. Für unsere Bestimmungen wurde ein zeitlicher Mindestabstand von 30 Tagen gefordert. Bei elliptischen Tumoren wurde der größte und der darauf senkrecht stehende Durchmesser ausgemessen, und daraus der arithmetische Mittelwert gebildet, welcher Grundlage für weitere Berechnungen war. Aus den genannten Auswahlkriterien resultiert schließlich die starke Minderung der Anzahl verwertbarer Rundherde. Der von Keller und Kallert (25) geforderte zeitliche Mindestabstand von zwei Volumenverdopplungszeiten erwies sich als unerfüllbare Forderung. Zunächst wäre dadurch die Anzahl der verwertbaren Rundherde weiter geschrumpft. Zudem wird durch diese Forderung eine gewisse Vorauswahl getroffen. Es würden dabei nämlich Tumoren, welche sich über längere Zeit nicht wesentlich vergrößern und damit eine Verdopplungszeit von vielleicht 1 000 Tagen aufweisen, nicht mit erfaßt werden. Für die eigentliche Berechnung der Tumorverdopplungszeit T_D , diente ein von Prof. E. Gerstenberg entwickelter Rechenstab⁺. Die bei Benutzung des Rechenstabes auftretenden Ungenauigkeiten, sind um ein vielfaches geringer, als die durch Ablesefehler bei der Durchmesserbestimmung zwangsläufig auftretenden Fehler.

Was die verschiedenen Aufnahmetechniken anbelangt, so wurden stets nur analoge Röntgenaufnahmen miteinander verglichen. Also stets a. - p. Übersichts-

⁺Für die freundliche Überlassung dreier Exemplare des oben genannten Rechenstabes danken wir Herrn Prof. Dr. Gerstenberg.

aufnahmen untereinander, niemals beispielsweise eine Übersichtsaufnahme mit einer Schichtaufnahme.

Für jeden Patienten wurde ein Personalbogen angelegt, in welchem neben den errechneten Tumorverdopplungszeiten alle wichtigen Daten und Befunde eingetragen wurden. Dieser Bogen bildete die Grundlage für die spätere Auswertung. Der von uns aufgeführte Mittelwert der Tumorverdopplungszeit ist nicht aus den einzelnen T_D -Werten gebildet. Er wurde direkt berechnet mit Hilfe der Durchmesser des jeweiligen Rundherdes auf dem ersten und letzten Bild einer Verlaufserie und dem dazwischen liegenden Zeitabschnitt.

Eigene Ergebnisse

I. Schwankungen der Verdopplungszeiten (T_D -Werte) eines Rundherdes während des Beobachtungszeitraumes

A) Bronchialcarcinom (4 Rundherde), Verdacht auf Bronchialcarcinom (2 Rundherde), Tuberkulose (1 Rundherd)

Patient Nr.	5	12	58	82	20	42	51
T_D max in Tagen	870	140	-94	∞	-10	170	360
T_D min in Tagen	140	110	Wert nicht bestimmbar	190	91	62	54
histo- logie	broncho- alveol.- Adeno- Carcinom	verhorn- Platten- epithel Carcinom	Pflaster zell Carcinom	klein- zellig. entdiff. Carcinom	Tuber- kulose	nicht geklärt	nicht geklärt
Therapie	Resek- tion	Resek- tion	Resek- tion	Resek- tion	Tuberk. lastet. Therapie	Ø	Ø
Gesamt- beobach- tungs- zeitraum	6 Jhr. 2 Mon.	7 Mon. 5 Tg.	2 Mon. 14 Tg.	11 Mon. 20 Tg.	1 Jhr. 7 Mon.	2 Jhr. 2 Mon.	8 Mon.
Anzahl o. Kontgen- bilder	5	3	3	6	4	8	3

Tabelle 1: Zusammenstellung von sieben Rundherden (4 histologisch gesicherten Bronchialcarcinome, 2 vermutliche Bronchialcarcinome und ein Fall von Tuberkulose). Beim Vergleich der schnellsten mit der langsamsten Wachstumsphase (T_D min und T_D max) ergeben sich, wie aus der Tabelle zu ersehen, teilweise erhebliche Unterschiede.

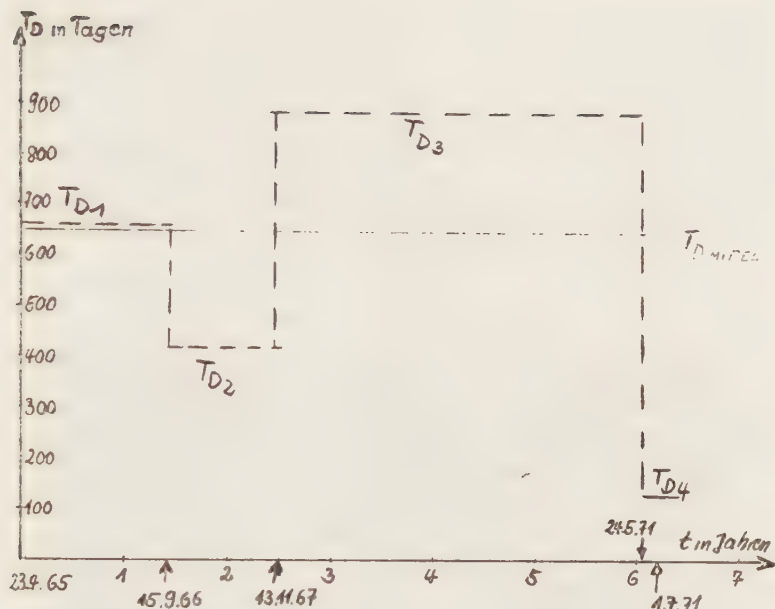


Abb. 1: Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit bzw. der T_D -Werte eines Bronchialcarcinoms (Patient Nr.5) von der Beobachtungszeit. In der Zeit vom 23. 4.65 bis 15.9.65 beträgt die Tumorverdopplungszeit (T_{D1}) 660 Tage, während sie in der Zeit vom 24.5.71 bis 1.7.71 (T_{D4}) einen Wert von 130 Tagen erreichte. Für die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit (T_{Dm}) ergab sich der Wert von 640 Tagen. Je nach Zeitpunkt, hätte man damit sehr verschiedene T_D -Werte gemessen.

Bei den vier beobachteten, histologisch gesicherten Bronchialcarcinomen zeigen sich teilweise beträchtliche Unterschiede innerhalb der T_D -Werte beim jeweils gleichen Patienten (siehe Tab.1). Bei Patient Nr.5 mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als

sechs Jahren schwanken die errechneten T_D -Werte zwischen 130 d und 890 d. Der genaue Wachstumsverlauf ist aus der grafischen Darstellung Abb.1, sowie Abb.2 zu ersehen. Der Wert von 130 d würde den Tumor als relativ bösartig charakterisieren, während der andere Extremwert von 890 d für eine gutartige Geschwulst sprechen würde (Faustregel: T_D größer als 500 d spricht für Gutartigkeit, ein T_D -Wert unter 500 d für Bösartigkeit eines Tumors). Der vorliegende Tumor hat seine Wachstumsgeschwindigkeit also erheblich geändert.

Das gleiche gilt für Patient Nr. 58, bei dem eine negative Tumorverdopplungszeit von -94 d gemessen werden konnte. Ein genauer positiver Wert für dessen Wachstumsgeschwindigkeit war hier nicht zu ermitteln. Da jedoch der Tumor irgendwann eine positive Wachstumstendenz gehabt haben muß, schwanken die T_D -Werte zwischen einem unbestimmten positiven Wert und einer T_D von -94 d. Bestrahlung oder cytostatische Therapie als mögliche Ursache der verzeichneten Tumorregression scheiden aus. Der betreffende Tumor hat sich ohne erkennbare Beeinflussung zurückgebildet.

Bei Patient Nr. 23 (siehe Tab.1 und Abb.3) wurde für das schnellste Wachstum eine Tumorverdopplungszeit von 190 d berechnet. Über einen Zeitraum von 82 Tagen veränderte sich der Tumordurchmesser überhaupt nicht, sodaß hier der T_D -Wert unendlich groß ist.

Lediglich bei Patient Nr. 12 schwanken die T_D -Werte in einer Größenordnung (110 d bis 140 d), die durchaus im Bereich der durch Meßungenauigkeiten bedingten Fehlergrenzen liegen.

In den beiden Fällen mit ungeklärter Histologie

(Patient Nr.42 und Nr.54, vermutliche Bronchialcarcinome) schwanken die T_D -Werte zwischen 62 d und 370 d bzw. 54 d und 360 d.

Tuberkulose lag bei Patient Nr.20 vor. Die errechnete Tumorverdopplungszeit schwankt hier zwischen 90 d und -40 d. Die negative Wachstumstendenz ist vermutlich auf die erfolgte tuberkulostatische Therapie zurückzuführen.

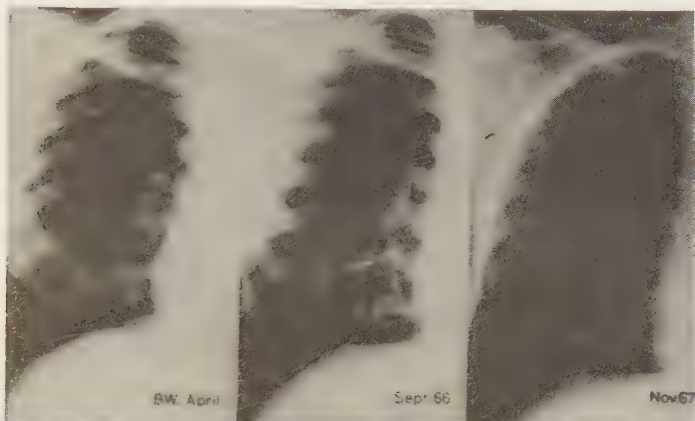
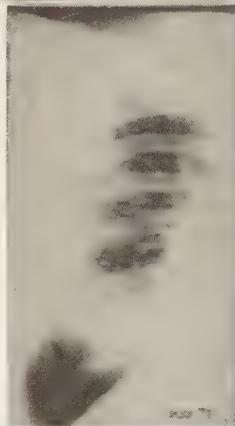


Abb.2: Verlaufsserie von Röntgenbildern von Patient Nr.5. Man sieht einen Rundherd (histol. gesichertes Bronchialcarcinom) im re. Unterlappen, welcher über Jahre hinweg beobachtet wurde und für eine maligne Geschwulst nur sehr langsam an Größe zunimmt. Aufgrund seiner Wachstumsgeschwindigkeit hätte man den Tumor als gutartig einstufen müssen.



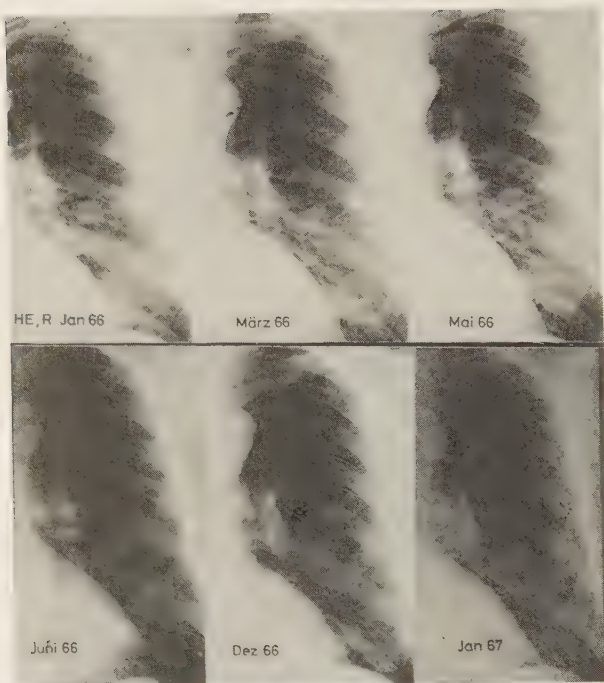


Abb.3: Verlaufsserie von Röntgenbildern von Patient Nr.23 (siehe dazu auch Tabelle 1). Von Anfang Mai 1966 bis Ende Juli 1966 (genau 82 Tage) konnte man, wie aus der Abbildung zu ersehen, keine Größenzunahme registrieren. Der Durchmesser blieb konstant, die Wachstumsgeschwindigkeit gleich Null, was gleichbedeutend mit einer unendlich großen Tumorverdopplungszeit ist. Auch anschließend ist nur eine geringe Größenzunahme zu verzeichnen.

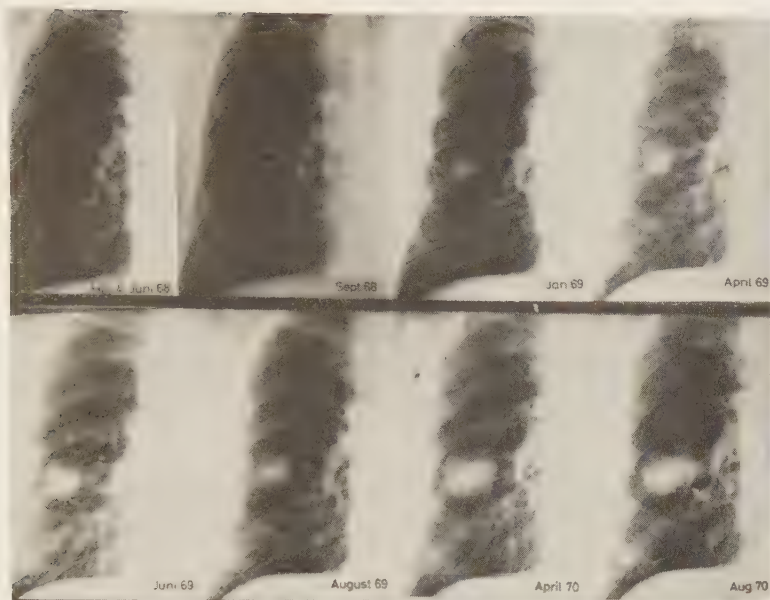


Abb.4: Röntgenbilder von Patient Nr.42. Es handelt sich hier um einen Rundherd, dessen Histologie nicht gesichert werden konnte (Verdacht auf Bronchialcarcinom). Man kann die Entwicklung dieser Geschwulst über einen Zeitraum von zwei Jahren gut verfolgen. Gegen Ende dieser Phase fällt ein Nachlassen der Wachstumsgeschwindigkeit auf, die Größenzunahme ist nur noch gering.

B) Metastasenwachstum

a) Ohne Bestrahlung oder Cytostase

Patient Nr.	8	45	18	55		71	28		2	
Metastase	A	A	A	A	B	A	A		A	C
T _D max in Tagen	990	180	110	280	930	720	130		∞	-610 ∞
T _D min in Tagen	150	76	82	98	110	300	68		63	78 73
Histologie des Primär- tumors	hyper- nechr. Geschw.			malignes Melanom			amelan. Melano- blastom		Spindel- zell- sarkom	
Beobachtungs- zeitraum	7 Mo.	11 Mo.	9 Mo.	14 Monate		5 Mo.	6 Monate		26 Monate	
Anzahl der Röntgenbild.	4	3	3	4	4	3	3		5	4 5

Patient Nr.	15		59		49		31		63		39
Metastase	A		A	D	A	B	A	A	B	A	
T _D max in Tagen	145		19	36	31	19	735	94	118	85	
T _D min in Tagen	87		14	12	18	12	47	47	80	61	
Histologie des Primär- tumors	neurog. Spindel- zell- sarkom		Chondro- sarkom				Adeno- Carcinom d. Sigma			Syno- vialom	
Beobachtungs- zeitraum	17,5 Mo.		3 Mo.		3,5 Mo.	2,5 Mo.	17 Mo.	3,5	Mo.	8 Mo.	
Anzahl der Röntgenbild.	4		3	3	4	3	3	3	3	3	

Tabelle 2 : Text siehe nächste Seite

Tabelle 2: Wachstumsverhalten von 19 unbehandelten Metastasen. Beim Vergleich der größten ($T_D \text{ min}$) mit der kleinsten ($T_D \text{ max}$) gemessenen Wachstumsgeschwindigkeit einer Metastase ergeben sich, wie aus der Tabelle ersichtlich, zum Teil beträchtliche Änderungen der Wachstumspotenz. Man beachte, daß diese Unterschiede besonders bei einem längeren Beobachtungszeitraum zu registrieren sind. Ein Einfluß der Histologie ist nicht zu erkennen.

Unterschiede im individuellen Wachstum einzelner Metastasen

Wie groß sind die Unterschiede innerhalb der T_D -Werte einer Metastase?

Diesbezüglich wurden die 19 unbeeinflusst wachsenden Metastasen in drei Gruppen unterteilt.

Gruppe 1: Unterschiede geringer als 50 d (8 Metast.)

Patient Nr. 18: T_D von 82 d bis 110 d

Patient Nr. 59: T_D von 14 d bis 19 d für Metastase A

T_D von 12 d bis 36 d für Metastase D

Patient Nr. 63: T_D von 47 d bis 94 d für Metastase A

T_D von 80 d bis 118 d für Metastase B

Patient Nr. 49: T_D von 18 d bis 31 d für Metastase A

T_D von 12 d bis 19 d für Metastase B

Patient Nr. 39: T_D von 61 d bis 85 d

Gruppe 2: Unterschiede bis zu 150 d (3 Metastasen)

Patient Nr. 45: T_D von 70 d bis 190 d

Patient Nr. 28: T_D von 68 d bis 130 d

Patient Nr. 15: T_D von 67 d bis 145 d

Gruppe 3: Unterschiede von mehr als 150 d (8 Metast.)

Patient Nr. 8: T_D von 150 d bis 990 d

Patient Nr. 55: T_D von 98 d bis 280 d für Metastase A

T_D von 110 d bis 930 d für Metastase B

Patient Nr. 71: T_D von 300 d bis 720 d

Patient Nr. 2: T_D von 63 d bis + für Metastase A

T_D von 78 d bis 610 d für Metastase B

T_D von 73 d bis + für Metastase C

Patient Nr. 31: T_D von 47 d bis 735 d

Einfluß der Beobachtungszeit auf die sich ergebenden
Unterschiede bei den T_D -Werten eines Tumors?

Bei acht Metastasen sind die Unterschiede zwischen den einzelnen T_D -Werten einer Metastase kleiner als 50 d. Die durchschnittliche Beobachtungszeit liegt hier bei 4,5 Monaten (Gruppe 1).

Bei drei Patienten bewegen sich die Unterschiede zwischen 50 d und 150 d. Die Durchschnittsbeobachtungszeit beträgt hier 10,3 Monate (Gruppe 2).

Sehr große Änderungen in der Wachstumsgeschwindigkeit zeigten weitere acht Metastasen (Gruppe 3).

Hier wurde eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 17 Monaten berechnet.

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtbeobachtungsdauer und der Streubreite der einzelnen T_D -werte besteht. Man könnte sagen, je länger man eine Metastase beobachtet, umso größer sind die sich ergebenden Differenzen innerhalb ihrer einzelnen T_D -Werte. Die acht Metastasen mit nur geringen Schwankungen ihrer Tumorverdopplungszeit sprechen also nur bedingt für eine relative Konstanz der Wachstumsgeschwindigkeit. Es wäre durchaus möglich und zu erwarten, daß bei längerer Verlaufskontrolle sich auch hier größere Unterschiede gezeigt hätten.

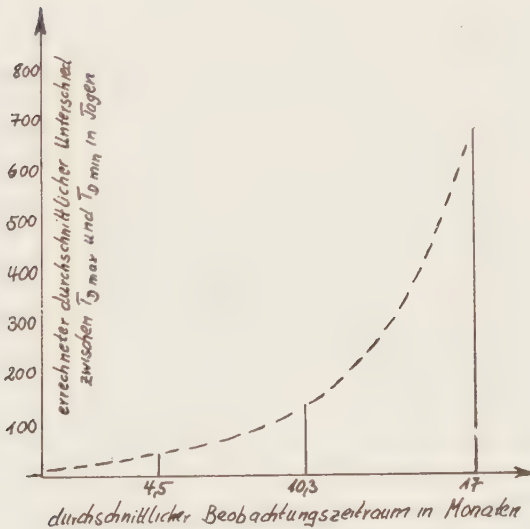


Abb.5: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum und den auftretenden Unterschieden in der Wachstumsgeschwindigkeit jeweils einer Metastase. Man erkennt, daß mit zunehmendem Beobachtungszeitraum die Schwankungen der T_D -Einzelwerte einer Metastase ebenfalls zunehmen.

wie ändern sich die T_D -Werte eines Rundherdes (Metastase) im Laufe seiner Beobachtungszeit?

Ist ein Einfluß des Volumens auf die Wachstumsgeschwindigkeit zu erkennen?

Zusammenstellung

Zunahme der T_D -Werte

Patient Nr.	T_{D1}	T_{D2}	T_{D3}
8	150 d	290 d	990 d
2 (Met.A)	63 d		
2 (Met.C)	73 d	310 d	
28	68 d	130 d	
31	47 d	735 d	
45	76 d	190 d	
71	300 d	720 d	

Abnahme der T_D -Werte

Patient Nr.	T_{D1}	T_{D2}	T_{D3}
15	145 d	94 d	67 d
55 (Met.B)	930 d	135 d	110 d

Unregelmäßige Änderung

Patient Nr.	T_{D1}	T_{D2}	T_{D3}
2 (Met.B)	78 d	-610 d	570 d
55 (Met.A)	98 d	280 d	190 d

Für diese Untersuchung wurden nur die Metastasen der Gruppe 2 und 3 herangezogen, da in diesem Falle genügend große Unterschiede bestehen. Bei Unterschieden kleiner als 50 d wäre eine Aussage über Zunahme oder Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit zu ungenau.

Es könnte dadurch leicht eine Verfälschung des angestrebten Ergebnisses resultieren. Bei Mindestunterschieden über 50 d innerhalb der T_D -Werte ist diese Gefahr geringer.

Von den 11 Metastasen mit Unterschieden über 50 d innerhalb der T_D -Werte hatten 7 Metastasen eine ständig abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit, was einer zunehmenden Tumorverdopplungszeit entspräche. Bei 2 Metastasen stieg die Wachstumsgeschwindigkeit ständig an, die T_D -Werte wurden immer kleiner. Ganz unregelmäßiges Wachstum wurde bei den restlichen beiden Metastasen beobachtet. Man könnte nun schließen, daß der überwiegende Teil der Rundherde im Laufe der Zeit d. h. mit zunehmender Größe seine Wachstumsgeschwindigkeit verringert. Da jedoch nur 11 Metastasen beobachtet wurden, könnte durch rein zufällige Ergebnisse eine eventuell falsche Schlußfolgerung gezogen werden. Um hier genauere Aussagen machen zu können, wurde eine grafische Darstellung im Sinne einer Verteilungskurve angefertigt, welche die Größe von Rundherden in Beziehung zur Tumorverdopplungszeit T_D setzt (siehe Abb. Nr. 6). Würden Tumoren mit zunehmender Beobachtungszeit ihre Wachstumsgeschwindigkeit verringern, so würde dies nichts anderes bedeuten, als daß die T_D -Werte mit steigendem Tumordurchmesser zunehmen. Die eingetragenen Punkte in Abb. Nr. 6 müßten sich vornehmlich um die gestrichelt eingezeichnete Linie gruppieren. Die erstellte Verteilungskurve konnte dies aber nicht bestätigen. Es ist keine Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit von der Tumorgroße im Bereich von 10 - 40 mm Durchmesser zu erkennen. Man konnte hier alle unbehandelten Rundherde zur Auswertung heranziehen, auch wenn jeweils nur ein T_D -Wert bestimmt werden konnte. In der Abb. Nr. 6 sind der Übersicht wegen nur 25 Rundherde eingetragen.

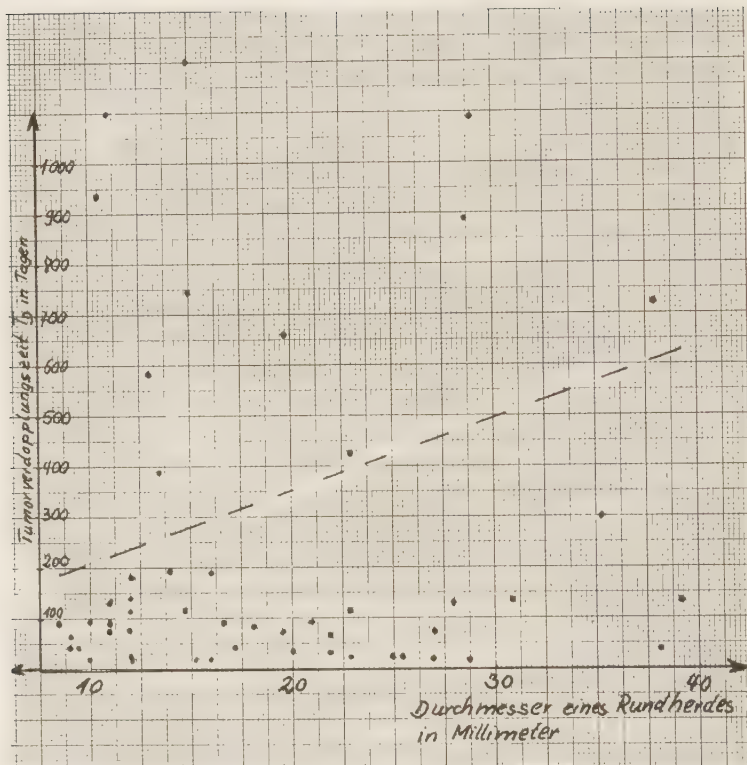


Abb. 6: In dieser Verteilungskurve wird die Größe (Durchmesser) von Rundherden in Beziehung zur Tumorerdopplungszeit T_d gesetzt. Ziel dieser Darstellung soll sein, einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Größe einer Metastase zu verdeutlichen. Dieser besteht jedoch nach unseren Messungen nicht. Jeder einzelne Punkt charakterisiert einen Rundherd, dem eine bestimmte Größe und Tumorerdopplungszeit zugeordnet ist. Würden Tumoren mit zunehmender Größe ihre Wachstumsgeschwindigkeit verringern, so müßten sich die eingetragenen Punkte um die gestrichelte Linie gruppieren.

Der Wachstumsverlauf läßt also keine exakte Aussage zu in Bezug auf zunehmende oder abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit. Es darf angenommen werden, daß die Wachstumsgeschwindigkeit vom Volumen des Tumors entweder unabhängig ist, oder der Einfluß des Volumens durch andere Faktoren überdeckt wird (dies bezieht sich lediglich auf Tumorgrößen zwischen 10 und 40 mm Durchmesser). Der Tumor kann also anfänglich sehr langsam wachsen, um schließlich immer schneller zu werden. Ebenso können umgekehrte Verhältnisse gegeben sein oder ein vollkommen irregulärer Wachstumsverlauf vorherrschen. Als Beispiele für die verschiedenen Änderungsmöglichkeiten siehe Abb. Nr. 7, Nr. 8 und Nr. 9.

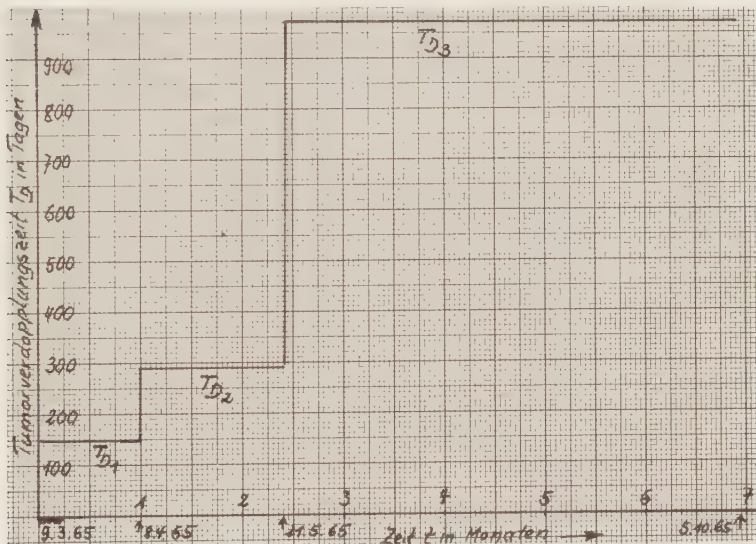


Abb.7: Man erkennt, daß der Tumor mit zunehmender Beobachtungszeit bzw. zunehmender Größe seine Wachstumsgeschwindigkeit verringert (entspricht einem zunehmenden T_D -Wert). Die anfänglich gemessene Tu-

morverdopplungszeit von 150 Tagen (d) erreicht gegen Ende der Beobachtungszeit einen Wert von 980 d. Es handelte sich hier um die Metastase einer Hypernephroiden Geschwulst. (Patient Nr.8)

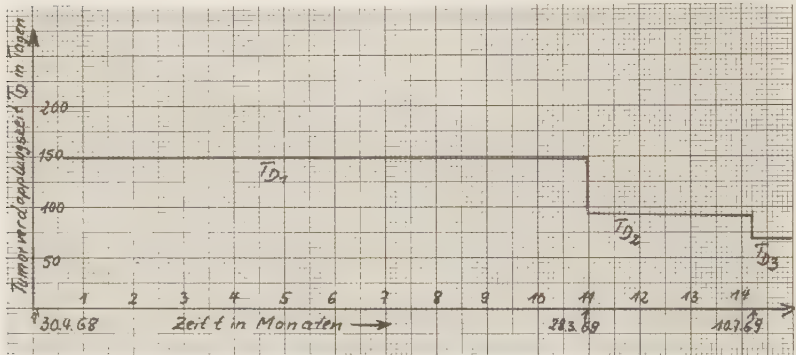


Abb.8: Beispiel für einen Rundherd mit steigender Wachstumsgeschwindigkeit (entspricht einer abnehmenden Tumorerdopplungszeit). In diesem Falle nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit ständig zu. Der Tumor erreicht am Ende der Beobachtungszeit seine schnellste Wachstumsphase. (Patient Nr.15, Metastase eines Spindelzellsarkoms)

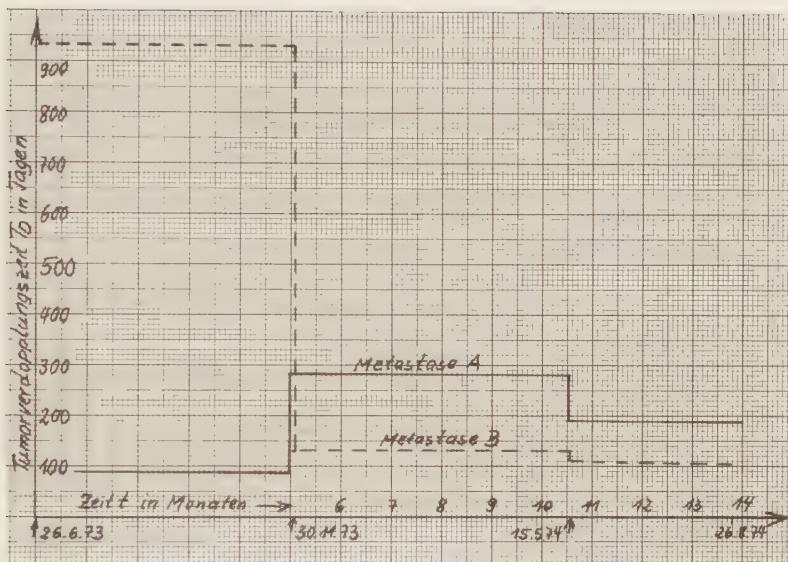


Abb.9: Bei Patient Nr.55 (Metastasen eines malignen Melanoms) wurden zwei Metastasen beobachtet. Die Metastase A zeigt einen sehr unterschiedlichen Wachstumsverlauf. Ihre Tumorverdopplungszeit beträgt ursprünglich 98 d, steigt dann auf 280 d an um schließlich wieder auf einen T_D -Wert von 190 d abzufallen. Metastase B wächst mit einer T_D von 930 d zunächst sehr langsam, um im weiteren Verlauf in eine schnelle Wachstumsphase überzugehen (T_D von 110 d).

b) Metastasenwachstum unter cytostatischer Therapie

Patient Nr.	Met.	T _{D1}	T _{D2}	T _{D3}	T _{D4}	T _{D5}	T _{D6}	T _{D7}	histologie	Beobachtungszeitraum
9	A	<u>820</u>	<u>1683</u>	<u>-2407</u>	<u>2380</u>	<u>∞</u>	<u>∞</u>	<u>534</u>	Endometr. Carcinom	5,9 Jhr.
53	A	<u>255</u>	<u>510</u>	<u>- 480</u>	<u>195</u>				Hyperneph. Geschwulst	15,5 Mo.
29	B	<u>+</u>	<u>- 51</u>						Hyperneph. Geschwulst	7,5 Mo.
26	A B	<u>25</u> <u>- 40</u>	<u>- 40</u> <u>- 90</u>						Chorio-Carcinom	3,0 Mo.
61	A D	<u>-165</u>	<u>36</u>	<u>- 36</u>	<u>67</u> <u>14</u>	<u>385</u> <u>36</u>	Met. vollständig verschwunden		embryon. Carcinom mit Teretomstruktur	12,5 Mo. 6,0 Mo.
30	A B E		<u>2971</u> <u>∞</u>	<u>640</u> <u>∞</u>	<u>∞</u>	<u>1437</u> <u>215</u>	<u>766</u> <u>735</u> <u>335</u>		teils foll., teils solid., Schilddrüsen Carcinom	23,0 Mo. 25,5 Mo. 7,0 Mo.
32	A B	<u>54</u> <u>33</u>	<u>105</u> <u>130</u>	<u>460</u>					embryon. Hoden-teratom	4,0 Mo. 8,0 Mo.
37	A	<u>170</u>	<u>28</u>	(6 Monate später haben sich von 6 Metastasen 5 zurückgebildet)					Parotismischtumor	5,5 Mo.
52	A B	<u>320</u> <u>170</u>	<u>560</u> <u>1000</u>	<u>510</u>	<u>180</u>				Struma Langhans mit Übergang ins Carcinom	30,0 Mo. 2,9 Mo.

Tabelle 3: Zusammenstellung von 15 cytostatisch behandelten Metastasen. Die rot unterstrichenen Werte besagen, daß die entsprechenden T_D-Werte über einen Zeitraum ermittelt wurden, in dem cytostatisch behandelt wurde (T_D-Werte in Tagen). Man sieht, daß die cytostatische Therapie einen sehr unterschiedlichen Einfluß auf das Wachstum einzelner Metastasen ausübt. Zum Teil wird eine Verlangsamung bzw. eine Retardierung des Wachstums beobachtet, andererseits ist trotz cytostatischer Behandlung eine Beschleunigung des Wachstums zu verzeichnen. Die Effektivität

einer cytostatischen Therapie läßt sich anhand der Tumorverdopplungszeit nur bedingt beurteilen, da eine Wachstumsverlangsamung bekanntlich auch bei unbehandelten Metastasen vorkommt.

Die rot unterstrichenen T_D -Werte sind, wie bereits erwähnt, über einen Zeitraum ermittelt worden, in dem die Metastase cytostatisch behandelt wurde, oft war dies nicht exakt bestimmbar, da der Nachweis einer cytostatischen Therapie meist nur während eines Klinikaufenthaltes gesichert werden konnte. Inwieweit und in welchem Umfang diese Therapie außerhalb der Klinik fortgeführt wurde, war nicht immer mit Sicherheit feststellbar. Schon allein daraus ersieht man die Problematik, einen therapeutischen Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen. Es wurden daher lediglich einige Beispiele zur Verdeutlichung des Wachstumsverlaufes unter cytostatischer Therapie und der damit verbundenen Schwierigkeiten herangezogen. Siehe dazu die folgenden Abbildungen Nr. 10, Nr. 11, Nr. 12, Nr. 13, Nr. 14, Nr. 15, Nr. 16, Nr. 17 und Nr. 18.

Anhand dieser Abbildungen erhält man einen Eindruck über den mitunter sehr unterschiedlichen Wachstumsverlauf von Metastasen und den fraglichen Einfluß von Cytostatika auf deren Wachstumsgeschwindigkeit.

Beispiele zur Verdeutlichung des Wachstumsverlaufes
unter cytostatistischer Therapie

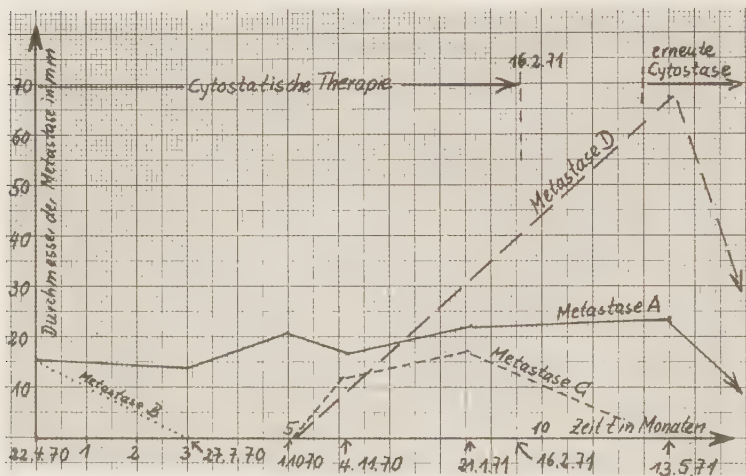


Abb. 10: Grafische Darstellung des Wachstumsverlaufes von Metastasen unter cytostatistischer Behandlung bei Patient Nr. 61. Siehe dazu die entsprechenden Röntgenbilder mit zugehörigem Text in Abb. 11.

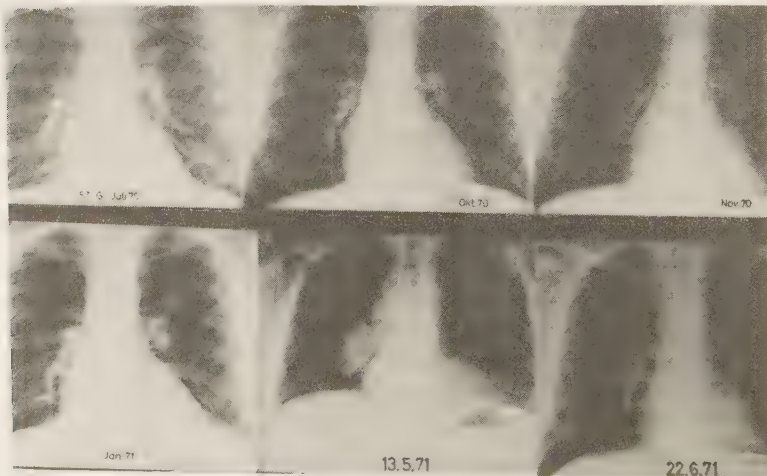


Abb. 11: Bei Patient Nr. 61 handelt es sich um

Metastasen eines embryonalen Carcinoms mit Teratomstruktur. Seit Juli 1969 wurde bereits cytostatisch behandelt. Vom 16. 2. 71 bis Ende April 71 wurde die cytostatische Therapie ausgesetzt (Ekzem!). Wie die Darstellung (siehe Abb. 10) verdeutlicht, ist die Reaktion auf diese Therapie unterschiedlich. Die Metastase B ist auf dem Röntgenbild vom 27. 7. 70 bereits vollkommen zurückgebildet. Die Metastase A wechselt ihre Tumorverdopplungszeit T_D mehrmals. Sie bildet sich zunächst leicht zurück, wächst erneut an, bildet sich abermals zurück, um schließlich wieder positive Wachstumstendenz zu zeigen. Die Metastase C bildet sich seltsamerweise im therapiefreien Intervall vollkommen zurück, während sie unter Behandlung angewachsen ist. Anscheinend therapierefraktär wächst die Metastase D. Beim erneuten Therapiebeginn Ende April 71 entwickeln sich überraschenderweise alle vorhandenen Metastasen relativ schnell zurück. Auf dem Röntgenbild vom 22. 6. 71 ist keine Metastase mehr zu sehen.

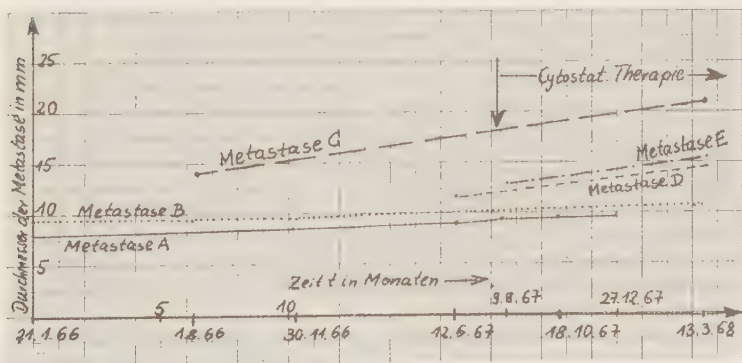


Abb. 12: Bei Patient Nr. 30 lag als Primärtumor ein teils follikuläres, teils solides Schilddrüsenkarzinom vor. Beginn der cytostatischen Behandlung war

Anfang August 1967. Ein Wachstumsstillstand bzw. eine negative Tumorverdopplungszeit T_D konnte dadurch nicht festgestellt werden. Alle Metastasen wuchsen trotz Cytostatika unvermindert an. Auffallend war bei Metastase A und B ein Wachstumsstillstand bzw. eine äußerst langsame Größenzunahme über einige Monate, bevor im August 1967 cytostatisch behandelt wurde. Die Metastasen veränderten demnach unbeeinflusst über Monate ihre Größe kaum, während sie unter dem Einfluß cytostatischer Behandlung an Volumen zunahmen.

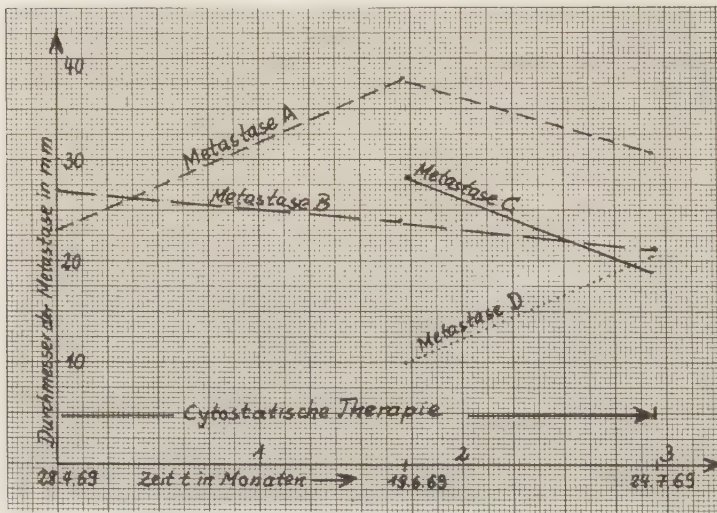


Abb. 13: Grafische Darstellung zur Verdeutlichung des Wachstumsverlaufes der Metastasen von Patient Nr. 26. Die entsprechenden Röntgenbilder mit zugehörigem Text finden sich in Abb. 14.

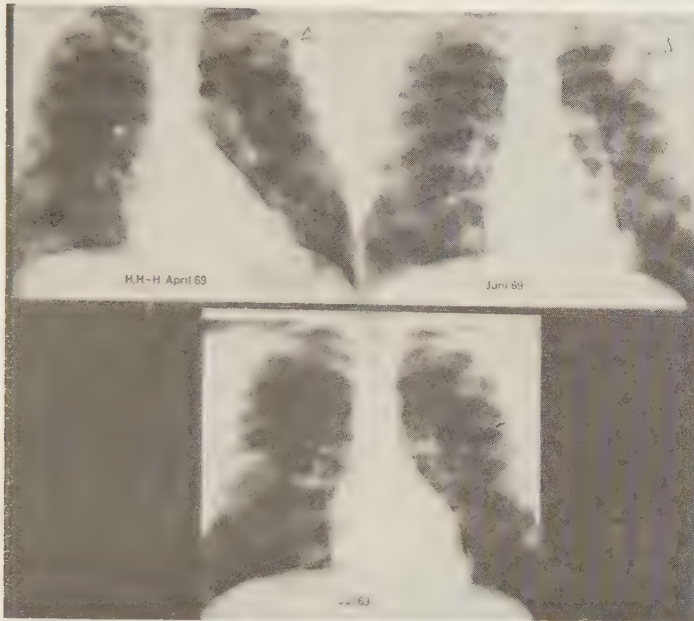


Abb. 14: Unterschiedliches Ansprechen auf Cytostatika finden wir bei Patient Nr. 26 (Chorio-Carcinom). Metastase B verkleinert ihren Durchmesser während der Therapie, ebenso Metastase C. Jedoch bildet sich die Metastase C schneller zurück als B. Die Metastase D wächst mit einer Tumorverdopplungszeit T_D von 12 Tagen (d) sehr schnell, während sich gleichzeitig Metastase C mit einem T_D -Wert von - 19 d ungewöhnlich schnell zurückbildet. Metastase A hat zunächst einen T_D -Wert von 25 d, später einen solchen von - 40 d. Die cytostatische Behandlung erstreckte sich hier über den gesamten Beobachtungszeitraum (Vergleiche zur besseren Übersicht die entsprechende graf. Darstellung in Abb.13.)

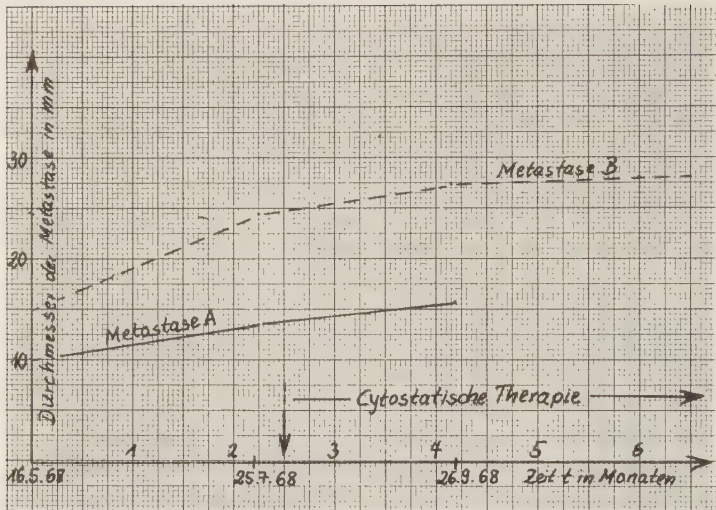


Abb. 15: Bei Patient Nr. 32 mit einem embryonalen Hodenteratom wurde Anfang August 1968 mit cytostatischer Therapie begonnen. Bei beiden beobachteten Metastasen ist daraufhin eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit eingetreten. Inwieweit und in welchem Ausmaß diese Zunahme der Tumorverdopplungszeit T_D tatsächlich auf den Einfluß cytostatischer Medikamente zurückzuführen ist, läßt sich nicht genau sagen. Ähnliche Änderungen der Tumorverdopplungszeiten fanden sich bekanntlich auch bei nicht cytostatisch therapierten Metastasen. Es ist deshalb unmöglich, eine exakte Aussage über den Effekt der cytostatischen Behandlung bei Patient Nr. 32 zu machen.

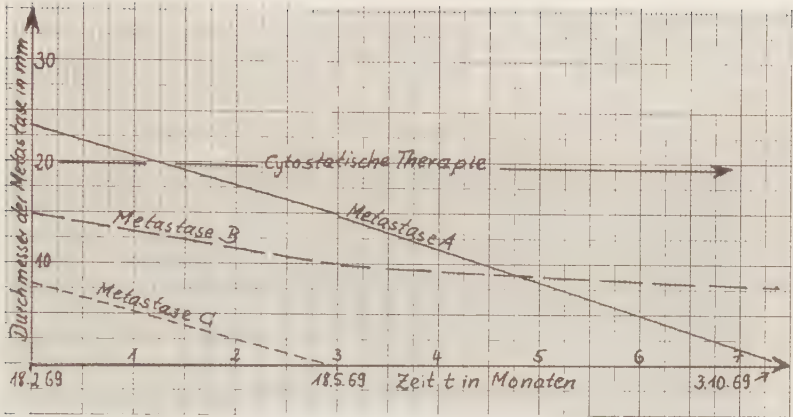


Abb. 16: Graf. Darstellung des Wachstumsverlaufes der Metastasen bei Patient Nr. 29. Der erläuternde Text und die entsprechenden Röntgenbilder sind in der Abb. 17 zusammengefaßt.

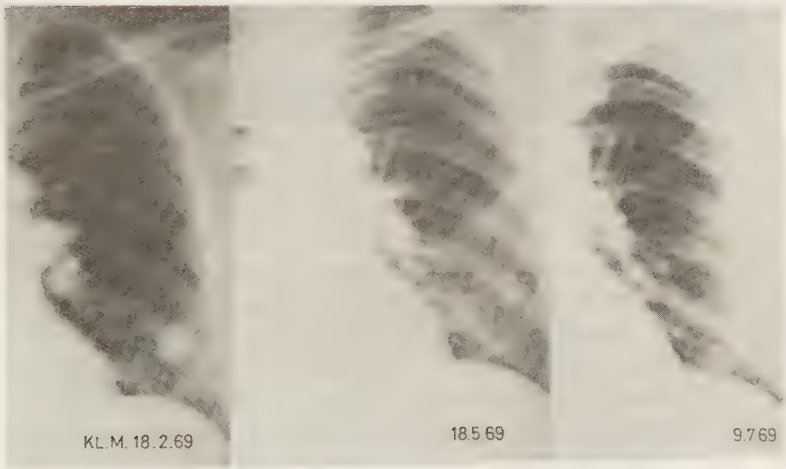


Abb. 17: Bei Patient Nr. 29 handelt es sich um Metastasen einer hypernephroiden Geschwulst. Am 28. 2. 69

wurde mit der cytostatischen Therapie begonnen. Alle vorhandenen Metastasen bildeten sich in der Folgezeit weitgehend zurück. Metastase A und C waren überhaupt nicht mehr zu sehen.

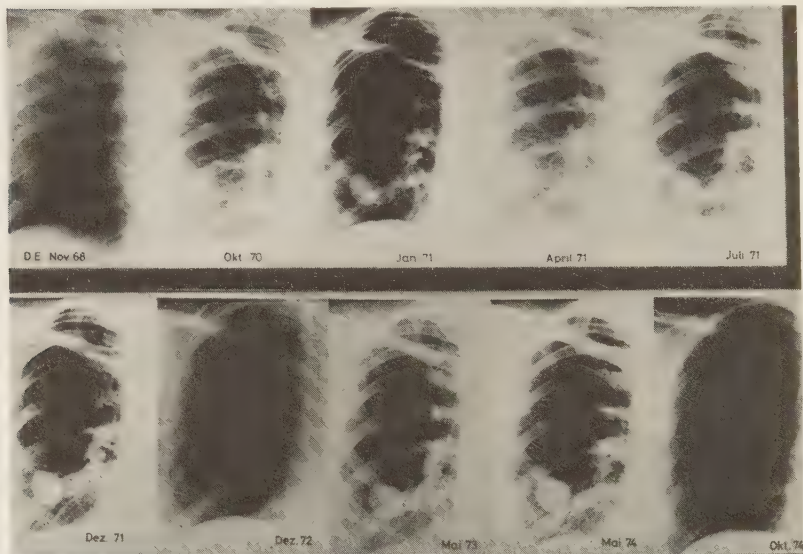


Abb. 18: Ein ungewöhnlich langer Beobachtungszeitraum von beinahe sechs Jahren lag bei Patient Nr. 9 vor. Es handelte sich um die Metastasen eines Endometriumcarcinoms. Man erkennt, daß die Metastasen während des gesamten Beobachtungszeitraumes ihre Größe nur geringfügig änderten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Ansprechen auf Cytostatika sehr unterschiedlich ist. Eine genaue Bewertung cytostatischer Therapie in Bezug auf Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Metastasen ist anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich.

II. Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit mehrerer Metastasen beim gleichen Patienten

In der Tabelle 4 sind 75 Metastasen, auf 23 Patienten verteilt, zusammengefaßt. Zum jeweiligen Zeitpunkt t_1 , t_2 , ... usw. wurde stets die schnellste mit der am langsamsten wachsenden Metastase anhand ihrer T_D -Werte miteinander verglichen. Die Festsetzung schnellste oder langsamste Metastase bezieht sich immer nur auf den entsprechenden Zeitpunkt t_1 , t_2 , ... usw. Es ist durchaus möglich, daß die Metastase, welche zum Zeitpunkt t_1 die größte Tumorverdopplungszeit hatte, beim Zeitpunkt t_2 den kleinsten T_D -Wert aufweist. In der Tabelle geht es nicht darum, zu zeigen wie der Wachstumsverlauf der einen Metastase sich im Vergleich zur anderen verhält. Dies ist besser aus den entsprechenden Abbildungen bzw. grafischen Darstellungen zu ersehen (siehe weiter unten). Es sollen hier lediglich die absoluten Unterschiede, sozusagen die Bandbreite der T_D -Werte aufgezeigt werden.

Die Patienten, bei denen eine cytostatische Therapie betrieben wurde, sind ebenfalls in dieser Aufstellung berücksichtigt (Patient Nr. 37, Nr. 26, Nr. 61, Nr. 32 und Nr. 29). Patient Nr. 67 wurde mit Tumervacczinen geimpft. Wie aus Tabelle 4 weiter zu ersehen, bestehen keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich mit den übrigen unbehandelten Metastasen. Da hierbei T_D -Werte von Metastasen innerhalb eines Patienten untereinander verglichen werden, haben die jeweiligen Metastasen stets die gleichen Wachstumsbedingungen. Vergleicht man die T_D -Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt t_1 beispielsweise, so sind alle Metastasen dieses Patienten entweder cytostatisch behandelt oder nicht. Es wird also niemals der T_D -Wert einer unbehandelten mit dem einer behandelten Metastase verglichen. Deshalb ist hier eine genaue Unterscheidung zwischen

behandelten und unbehandelten Metastasen nicht unbedingt erforderlich.

Die ermittelten T_D -Werte verschiedener Metastasen eines Patienten sind mehr oder weniger differierend. Teilweise sind die Unterschiede bei einem Patienten sehr gering, teilweise aber lassen sich beträchtliche Abweichungen in der Wachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Metastasen feststellen.

Sind die Unterschiede abhängig von der Anzahl der Metastasen?

Teilt man diesbezüglich die beobachteten Patienten in zwei Gruppen ein (Gruppe 1 mit Unterschieden kleiner als 50 d und Gruppe 2 mit Unterschieden größer als 50 d), und ermittelt bei beiden Gruppen die durchschnittliche Zahl von Metastasen pro Patient, so erhält man für Gruppe 1 einen Wert von 2,9, für die Gruppe 2 den Wert von 3,7. Daraus könnte man eventuell einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen und den Abweichungen der T_D -Werte vermuten. Das würde bedeuten, daß mit zunehmender Zahl an Metastasen auch zunehmende Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Metastasen bei diesen Patienten nachzuweisen sind. Es bleibt jedoch in Anbetracht des vorhandenen, zahlenmäßig etwas geringen Materials lediglich eine Vermutung, die sich aber bei größerem Material durchaus bestätigen könnte.

Wie ist der Wachstumsverlauf von mehreren Metastasen beim gleichen Patienten?

Wie schon bei anderen Betrachtungen, so ergibt sich auch hier wieder ein äußerst vielfältiges Bild. Das Spektrum der Möglichkeiten erstreckt sich von Patienten, bei denen die Metastasen annähernd gleichen Wachstumsverlauf zeigen, bis zu Patienten, deren Metastasen keinerlei Gemeinsamkeit im Hinblick auf den Wachstumsverlauf zeigen. Als Beispiel für annähernd gleiches Wachstumsverhalten sei auf Patient Nr. 30 und Patient Nr. 32 verwiesen (siehe dazu die Abb. 12 und Abb. 15). Ein äußerst unterschiedliches Verhalten zeigte sich bei Patient Nr. 2 (siehe dazu die entsprechende graf. Darstellung in Abb. 19 sowie die zugehörigen Röntgenaufnahmen in Abb. 20). Ebenfalls stark differierendes Wachstumsverhalten finden wir weiterhin bei den Patienten Nr. 26 und Nr. 61 (siehe dazu die Abb. 13 und Abb. 10).

Tabelle 4: (siehe nächste Seite) Insgesamt 75 Metastasen, auf 23 Patienten verteilt, wurden untereinander im Hinblick auf ihr Wachstumsverhalten verglichen. Es wurde zum jeweiligen Zeitpunkt t_1 , t_2 , ... usw. immer die Wachstumsgeschwindigkeit der schnellsten und der langsamsten Metastase gegenübergestellt. Bei Patient Nr. 2 beispielsweise bedeutet dies: Zum Zeitpunkt t_1 hat die schnellste Metastase einen T_D -Wert von 63 d, die langsamste Metastase eine Tumorverdopplungszeit T_D von 78 d (Tagen). Die Determinierung schnellste bzw. langsamste Metastase bezieht sich nur auf den jeweiligen Meßzeitpunkt. Es ist durchaus möglich, daß die Metastase, welche zum Zeitpunkt t_1 die größte Tumorverdopplungszeit aufwies, zum Zeitpunkt t_2 den kleinsten Wert hat.

Patient Nr.	T_D - Werte zum Zeitpunkt			Histologie d. Primärtumors	Zahl der vergl. Metastasen
	t_1	t_2	t_3		
2	63d/ 78d	310d/-610d	115d/	Spindelzell- sarkom	5
49	18d/ 19d	12d/ 31d		Chondro- sarkom	2
59	10d/ 15d	12d/ 17d	12d/ 36d	Chondro- sarkom	6
67	205d/ 260d			Chondro- sarkom	3
14	28d/ 120d			sarkomatöses Synovialom	5
7	22d/ 58d			Fibrosarkom	2
55	98d/ 930d	135d/ 280d	110d/190d	Malignes Melanom	3
18	68d/ 82d			Malignes Melanom	3
10	25d/ 42d			Malignes Melanom	2
40	19d/ 48d			Melanoblastom	4
37	22d/ 34d			Parotismisch- tumor	6
26	25d/-100d	12d/- 19d		Chorio- Carcinom	4
61	14d/ 67d	36d/ 385d		Hodenteratom	3
32	33d/ 54d	105d/ 130d		Hodenteratom	2
29	- 44d/-51d			Hypernephro- Geschwulst	2
27	46d/ 71d			Hypernephro- Geschwulst	2
11	18d/ 30d			Hypernephro- Geschwulst	3
4	185d/			Hypernephro- Geschwulst	3
21	78d/140d			Adenocarcinom des Rectum	5
22	63d/ 90d			Adenocarcinom des Rectum	3
41	38d/ 56d			Adenocarcinom des Rectum	2
48	105d/125d			Adenocarcinom des Rectum	3
63	47d/ 80d	94d/ 118d		Adenocarcinom des Sigmoid.	2

Tabelle 4: Text_siehe Seite 33

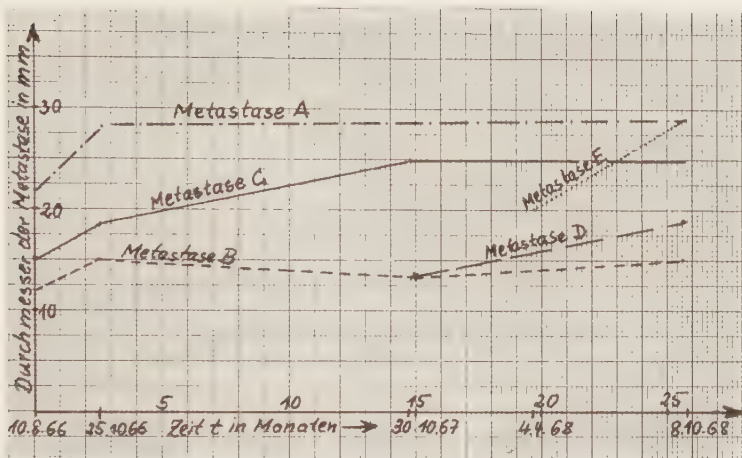


Abb. 19: Beispiel für ein äußerst unterschiedliches Wachstumsverhalten einzelner Metastasen bei einem Patienten. Es handelt sich um den Patient Nr. 2 (Metastasen eines Spindelzellsarkoms). Man erkennt, daß die Metastase A anfänglich an Größe zunimmt, ansonsten über den gesamten Beobachtungszeitraum ihr Volumen nur geringfügig ändert. Metastase B wächst zunächst an, bildet sich etwas zurück, um schließlich erneut anzuwachsen. Metastase C zeigt abnehmende Wachstumstendenz, indem sie gegen Ende der Wachstumsphase zunehmend verlangsamt und nicht mehr an Größe zunimmt. Metastase D und E sind erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes zu erkennen und vergrößern sich in einer Phase, in der die übrigen Metastasen kaum oder überhaupt keine Volumenzunahme mehr erkennen lassen (siehe dazu die entsprechenden Röntgenaufnahmen in Abb. 20).

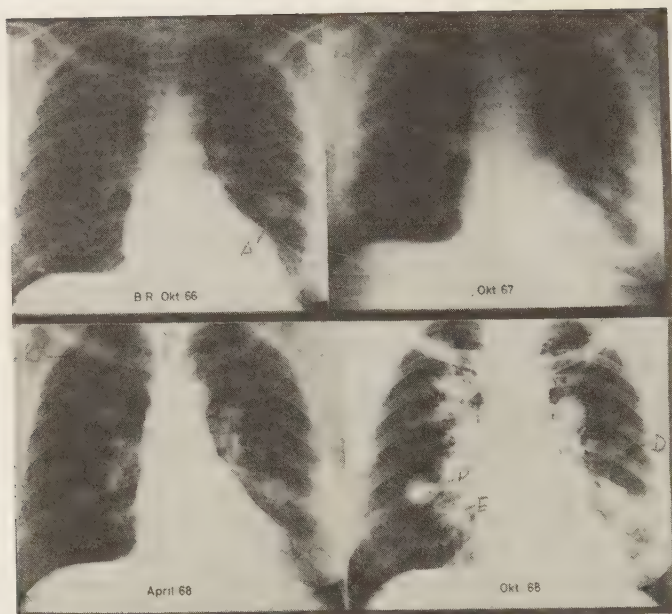


Abb. 20: Verlaufsserie von Röntgenaufnahmen von Patient Nr. 2 (Metastasen eines Spindelzell Sarkoms). Man erkennt, daß Metastase A während der gesamten Beobachtungszeit nur geringfügig ihre Größe ändert, hingegen die anderen Metastasen sich relativ schnell vergrößern bzw. erst neu entstanden sind. Zur besseren Verdeutlichung des Wachstumsverlaufes siehe Abb. 19 mit zugehörigem Text.

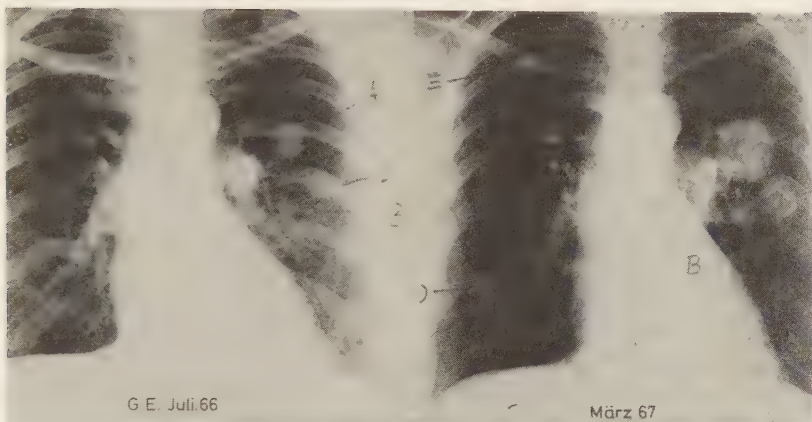


Abb. 21: Röntgenbilder von Patient Nr. 21. Es handelt sich hierbei um Metastasen eines Adenocarcinoms des Rektums. Auf der Aufnahme von Juli 1966 sind nur die drei Metastasen A, B und C zu erkennen, welche bis zum März 1967 deutlich an Größe zugenommen haben. Die Metastasen D und E sind erst auf dem Bild vom März 1967 sichtbar und demnach in dem Zeitraum von Juli 1966 bis März 1967 entstanden.

Diskussion

I. Zur Methode

Die Genauigkeit der Ermittlung der Tumorverdopplungszeit T_D ist von zwei Faktoren abhängig. Zum einen vom Genauigkeitsgrad der Durchmesserbestimmung aus dem Röntgenbild, zum anderen vom Zeitintervall Δt zwischen zwei Röntgenaufnahmen. Der Genauigkeitsgrad der Durchmesserbestimmung ist wiederum abhängig von der Schärfe der Abbildung und Sorgfalt der Messung. Um den hier auftretenden Fehler so gering wie möglich zu halten, wurden, wie bereits erwähnt, nur Röntgenaufnahmen verwendet, auf denen der auszumessende Rundherd scharf begrenzt war. Trotzdem muß selbst der geübte Untersucher mit einem Fehler von 0,5 mm bei der Durchmesserbestimmung kalkulieren. Eine Berechnung der allgemeinen Fehlerbreite unter der Annahme einer Abweichung von 0,5 mm bei der Messung ist jedoch nicht möglich, da dieser Fehler von 0,5 mm bei einem Rundherd, der sich von 10 mm Durchmesser auf etwa 25 mm vergrößert, weniger Bedeutung hat, als bei einer Größenänderung von 10 mm auf 11 mm Durchmesser. Es wäre also lediglich für den Einzelfall eine Fehlerbestimmung durchführbar.

Das Verhältnis der beiden Durchmesser $D_2 : D_1$ (Durchmesser zum Zeitpunkt t_2 bzw. t_1) einer Metastase ist wesentlich entscheidender. Je größer dieses Verhältnis, desto geringer der auftretende Fehler. Dies bedeutet aber nichts anderes, als daß das Zeitintervall Δt nicht zu klein sein darf. Ein möglichst langes Zeitintervall verringert damit den Fehler wesentlich.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein zeitlicher Mindestabstand von 30 Tagen eingehalten. Dieser Ab-

stand wird in den meisten Veröffentlichungen zur Tumorverdopplungszeit vorgeschlagen und zur Grundlage dortiger T_D -Berechnungen gemacht (21, 46, 47, 48, 49). Inwieweit dieser Mindestabstand ausreichend für eine exakte Bestimmung der Tumorverdopplungszeit ist, bleibt ungeklärt. Keller und Kallert fordern in einer Arbeit über " Die Genauigkeit der röntgenologischen Bestimmung der Verdopplungszeit von Rundherden der Lunge " (25), viel größere zeitliche Abstände. Hat beispielsweise eine Metastase einen T_D -wert von 60 Tagen (d), so ist die Streubreite nach Keller und Kallert (25) bei einem Abstand der Röntgenaufnahmen von 30 Tagen enorm groß (siehe Abb. 22, eine T_D von 30 d entspräche in der Abbildung einem Wert von 0,5). Man müßte, um bei diesem Beispiel zu bleiben, einen Mindestabstand von etwa zwei Verdopplungszeiten, also 120 d fordern, damit die Streubreite einigermaßen begrenzt wäre. Die Forderungen von Keller und Kallert sind mathematisch gesehen vollkommen berechtigt. Sie sind aber aus praktischen klinischen Gründen in den seltensten Fällen gegeben und erfüllbar. Ein Einhalten dieser Forderungen würde die Anwendbarkeit der röntgenologischen T_D -Bestimmung weiter einschränken. Die ohnehin bereits durch verschiedene Kriterien (Rundherd, peripher gelegen, scharf begrenzt) reduzierte Anwendungsmöglichkeit würde schließlich auf einige wenige Sonderfälle beschränkt bleiben. Eine größere klinische Bedeutung der Tumorverdopplungszeit T_D wäre damit ausgeschlossen. Zu den Ausführungen von Keller und Kallert wäre noch zu sagen, daß sie ein konstantes exponentielles Wachstum bei Ihren Untersuchungen annahmen. Es wurde eine durchschnittliche Tumorverdopplungszeit T_D ermittelt, welche die eigentliche Wachstumsgeschwindigkeit des betreffenden Rundherdes charakterisieren soll. Die Überlegungen von Keller und Kallert haben nur Gültigkeit, wenn der Wachstumsverlauf konstant und exponentiell ist.

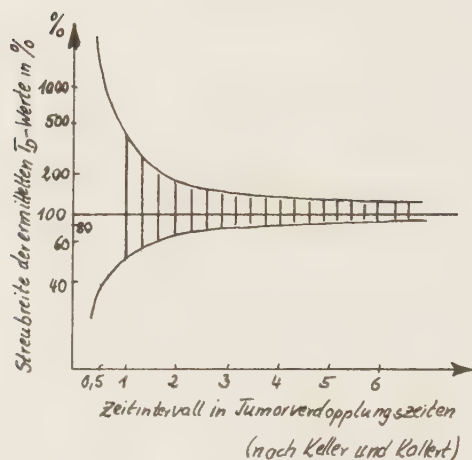


Abb. 22: Abhängigkeit der Streubreite der ermittelten T_D -Werte in % vom Zeitintervall zwischen zwei Röntgenaufnahmen. Als Zeiteinheit sind Vielfache der Tumorverdopplungszeit eingetragen. Aus der Darstellung geht hervor, daß die Streubreite der ermittelten T_D -Werte umso geringer wird, je größer das entsprechende Zeitintervall zwischen zwei Röntgenaufnahmen ist.

II. Überlegungen zur Konstanz der Tumorverdopplungszeit T_D

Folgerungen im Hinblick auf die daraus resultierende differentialdiagnostische Bedeutung

Die Konstanz der Tumorverdopplungszeit ist für deren differentialdiagnostische und damit klinische Verwertbarkeit von grundlegender Bedeutung. Die Frage nach der Konstanz der Wachstumsgeschwindigkeit eines Rundherdes (einer Metastase) ist daher mehr als ein rein theoretisch interessierendes Problem.

Ein konstantes exponentielles Wachstum wie es erstmals von Collins und Mitarbeiter postuliert wurde, wird von verschiedenen Autoren in gewissen Zeitabschnitten als Wachstumsmodell akzeptiert. Alle diese Autoren konnten aus eigenen Messreihen auf ein konstantes exponentielles Wachstum schließen (18, 20, 21, 41, 46, 47, 48, 49).

Welin und Mitarbeiter hatten aber darauf hingewiesen, daß die ermittelten Messwerte aufgrund der oft beträchtlichen Fehlerbreite ein konstantes exponentielles Wachstum nicht unbedingt beweisen (44). Es könnte demnach ebenso ein teilweise linearer Wachstumsverlauf gegeben sein. Selbst Autoren wie Garland und Wolff, welche für einen exponentiellen Wachstumsverlauf plädierten, berichten über Abweichungen (18, 46, 47, 48, 49).

Krokowski wiederum ist der Meinung, daß die T_D -Werte im Laufe der Erkrankung zunehmen, d. h. die Wachstumsgeschwindigkeit sich zunehmend verringert (28).

Wie aus diesen kurzen Andeutungen zu ersenen ist, sind die Meinungen bezüglich des eigentlichen Wachstumsverlaufes divergierend. Die in der hier vorliegenden

Arbeit erzielten Ergebnisse, können nur bedingt für ein Wachstum, wie es von Collins vertreten wird, sprechen (4, 5, 6). Eine konstante Tumorverdopplungszeit ist selten gegeben, besonders bei längerem Beobachtungszeitraum sind die Unterschiede erheblich (siehe Ergebnistabellen). Dies bedeutet, daß der Tumor seine wachstumsgeschwindigkeit während einer genügend langen Beobachtungszeit ändert. Dies muß auch logischerweise der Fall sein, wenn man die messbare Wachstumsgeschwindigkeit nicht als eine ausschließlich vom Tumor bestimmte Größe ansieht. Das Tumorstadium wird von den verschiedensten endogenen und exogenen Faktoren mitgeprägt. Es ist ein Wechselspiel von wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Kräften gegeben. Würden äußere Einflüsse (Ernährungsbedingungen des Tumors, Abwehrlage des Organismus, usw.) konstant sein, so könnte die messbare Wachstumsgeschwindigkeit eine Konstante ergeben. Da derartige, das Wachstum mit beeinflussende Verhältnisse bzw. Faktoren sich aber ständig ändern können, resultiert daraus eine Änderung der Zuwachsrates und damit der Tumorverdopplungszeit. Collins faßte das konstante exponentielle Wachstum in die Form: $V_t = V_0 \cdot e^{k(t-t_0)}$. Das im Exponenten stehende, als tumorspezifische Wachstumskonstante bezeichnete k , kann in Wirklichkeit keine echte Konstante sein. Sie ist vielmehr eine komplex zusammengesetzte Größe, in der die verschiedenen, das Wachstum mit beeinflussenden Faktoren enthalten sind. Damit aber ist k eine Funktion der Zeit und keinesfalls eine invariante Größe. Mathematisch würde sich folgende Form ergeben:

$$k = F(t) = k' - [k_1(t) + k_2(t) + \dots + k_x(t)]$$

Mit $k_1(t)$, $k_2(t)$ usw. sind die, den wachstumsverlauf mit beeinflussenden Faktoren bezeichnet, während k'

die eigentliche, nur von der Wachstumspotenz des Tumors bestimmte Konstante darstellt. Sind nun $k_1(t)$, $k_2(t)$ usw. konstant, so wäre auch die Gesamtkonstante k eine invariante Größe und damit eine konstante Tumorerverdopplungszeit gegeben. Dies kann durchaus für gewisse Zeitabschnitte zutreffen, sodaß man innerhalb dieses Zeitraumes ein konstantes exponentielles Wachstum nachweisen kann, wie es von den oben erwähnten Autoren beschrieben wurde. Ändern sich aber die genannten Faktoren, welche das Wachstum mit beeinflussen, so ändert sich damit zwangsläufig die messbare Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors (siehe auch Abb. 23)

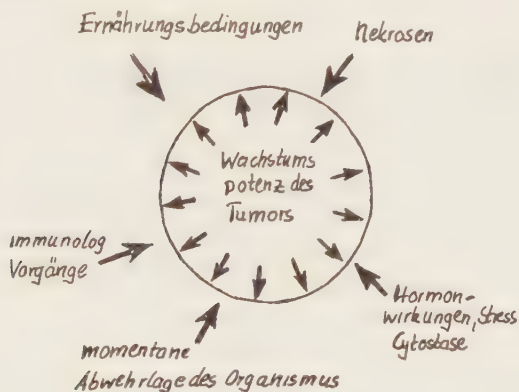


Abb. 23: Schematische Darstellung der das Tumorwachstum mit beeinflussenden Kräfte. Es soll verdeutlicht werden, daß die messbare Wachstumsgeschwindigkeit die Resultante eines komplexen Wechselspiels vieler einzelner Faktoren darstellt.

Unterschiede innerhalb der T_D -werte eines Tumors sind demnach auf derartige Milieuänderungen zurückzuführen. Wolff sagt dazu: "Das exponentielle Wachstum ist teilweise mit einem optimalen, teilweise mit einem nicht so guten Korrelationskoeffizienten nachweisbar. Für einen kleinen Teil der als Rundherd wachsenden Geschwülste gelten entweder andere Wachstumsgesetze oder, was wahrscheinlicher ist, ihr exponentielles Verhalten wird durch endogene oder exogene Einflüsse gestoppt, sodaß die konstante Wachstumsrate nicht erhalten bleibt (49).

Folgerungen im Hinblick auf die differentialdiagnostische Anwendbarkeit der Tumorverdopplungszeit.

Wie oben ausgeführt, ist die Wachstumsgeschwindigkeit einer Geschwulst eine Resultante der verschiedensten variablen Einflüsse. Sie ist keinesfalls eine ausschließlich vom Tumor geprägte und für diesen spezifische Größe. Vergewärtigt man sich diesen Tatbestand, so ist die Problematik der Beurteilung einer gemessenen Tumorverdopplungszeit offenkundig. Berücksichtigt man darüber hinaus die nicht geringe Fehlerbreite der Methode, so ist Skepsis gegenüber einer differentialdiagnostischen Verwertbarkeit der Tumorverdopplungszeit angebracht. Wie aus unseren Ergebnissen zu entnehmen, sind die Schwankungen der T_D -Einzelwerte bisweilen recht erheblich (siehe Ergebnistabellen). Ob diese Schwankungen aufgrund der Fehlerbreite der Methode, oder, wie von uns vermutet, aufgrund tatsächlicher Änderungen der Wachstumsgeschwindigkeit zustandekommen, ist diesbezüglich von sekundärer Bedeutung. Wichtig ist nur, daß derartige Unterschiede be-

stehen, und man somit je nach Zeitpunkt der Messung einen anderen T_D -Wert erhalten würde. Dieser könnte je nach Größe zu verschiedenen Bewertungen der vorhandenen Geschwulst im Hinblick auf Therapie und Prognose führen. Eine Abgrenzung hinsichtlich der Malignitätsgrades durch die ermittelte Tumorverdopplungszeit erscheint damit sehr fraglich. Selbst die Abgrenzung maligner Tumoren gegenüber benignen Geschwülsten nach der von Gerstenberg vorgeschlagenen Faustregel (T_D -Wert kleiner als 500 d bedeutet maligner Tumor, T_D -Wert größer als 500 d benigner Tumor) erscheint uns zu optimistisch gesehen. Sowohl bei Bronchialcarcinomen als auch bei Metastasen konnten wir während ihrer Beobachtungszeit Einzel- T_D -werte messen, aufgrund derer sie nach obiger Faustregel als vollkommen gutartig gegolten hätten. Insgesamt gesehen erscheint uns daher die Bedeutung der Tumorverdopplungszeit als differentialdiagnostisches Kriterium nicht brauchbar. Da Risiko, durch eine gemessene Tumorverdopplungszeit Aussagen in Bezug auf Prognose und therapeutisches Vorgehen machen zu wollen, erscheint für den Patienten zu groß.

III. Die Tumorverdopplungszeit als Indikator für den Effekt therapeutischer Maßnahmen (speziell Cytostatika)

Beim genauen Studium der diesbezüglich vorliegenden Ergebnisse fällt es angesichts ihrer Vielfältigkeit äußerst schwer, eine verbindliche Aussage zu machen. Allgemein gesehen ist in der Mehrzahl der Fälle eine, wenn auch nur vorübergehende Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Rückbildungstendenz zu beobachten.

Im Vergleich zu den unbehandelten Rundherden ist diese Beobachtung häufiger zu machen. Im Fall des Patienten Nr. 61 (siehe Abb. 10 und Abb. 11) oder des Patienten Nr. 29 (Abb. 16 und Abb. 17) bilden sich die Metastasen unter cytostatischer Therapie am Ende der Behandlung teilweise oder auch vollständig zurück. Beim Patienten Nr. 32 (siehe Abb. 15) ist man ebenfalls geneigt, die Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit dem Einfluß von Cytostatika zuzuschreiben. Man wird aber, will man eine Änderung der T_D -Werte als Maß für den therapeutischen Effekt heranziehen, zwei Dinge berücksichtigen müssen:

1. Vergleicht man das Wachstumsverhalten mehrerer Metastasen beim gleichen Patienten unter cytostatischer Behandlung, so sind deutliche Unterschiede vorhanden. Einerseits können sich Metastasen zurückbilden, während andere scheinbar unbeeinflußt weiter wachsen bzw. sich erst neu bilden. Die Wirkung auf die einzelnen Metastasen eines Patienten scheint unterschiedlich zu sein.

2. Änderungen der Wachstumsgeschwindigkeit und damit der T_D -Werte im Sinne einer Verlangsamung oder gar Rückbildung werden auch bei unbehandelten Rundherden beobachtet (siehe Abb. 19). Es ist daher im Einzelfall schwierig zu entscheiden, ob eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit aufgrund der cytostatischen Behandlung eingetreten ist, oder anderen Faktoren zuzuschreiben ist.

Die Diskontinuität der Tumorverdopplungszeit, die unserer Meinung nach auch bei unbehandelten Rundherden gegeben ist, erschwert ohne Zweifel die Beurteilung eines Behandlungseffektes anhand der Tumorverdopplungs-

zeit. Um wirklich exakt quantitativ den Einfluß der cytostatischen Therapie bestimmen zu können, müßten alle anderen wachstumsbeeinflussenden Faktoren bekannt und während der Beobachtungszeit konstant sein. Da dies nicht der Fall ist, halten wir auch eine Änderung der T_D -Werte als Maßstab eines therapeutischen Effektes für fragwürdig.

IV. Das Wachstumsverhalten mehrerer Metastasen beim gleichen Patienten

Aufgrund unserer Messungen läßt sich sagen, daß verschiedene Metastasen bei einem Patienten nicht immer gleichmäßig schnell wachsen. Die Unterschiede in den entsprechenden T_D -Werten sind teilweise gering, teilweise aber auch erheblich (siehe dazu Tabelle 4). Auch Wolff berichtet in seiner Arbeit "Über das Wachstum von benignen Lungengeschwülsten und Lungenmetastasen" darüber (47). Zu ähnlichen Unterschieden gelangt auch Spratt (41). Wolff glaubt, daß die langsamer wachsenden Metastasen möglicherweise nekrotische Anteile enthalten, die nicht am Wachstum teilnehmen. Dies würde bedeuten, daß exogene Einflüsse, in diesem Falle Ernährungsstörungen einzelner Metastasen, die Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit bewirken. Die Möglichkeit einer veränderten Malignität einzelner Metastasen wäre zusätzlich denkbar. Die von außen auf den Tumor einwirkenden Einflüsse sind unserer Auffassung nach aber entscheidender für die unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit, als eventuelle Unterschiede im Malignitätsgrad der Metastasen. Wäre letzteres der Fall, so müßte stets dieselbe Metastase am schnellsten bzw. am langsamsten wachsen, da sich der Malignitäts-

charakter von Tumorzellen nicht so schnell und in diesem Ausmaß ändern dürfte, wie unseren Ergebnissen zufolge. Bei unseren Messungen kam es des öfteren vor, daß zu den verschiedenen Meßzeitpunkten eine jeweils andere Metastase hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit führend war. Der mitunter überraschend schnelle Wechsel, läßt sich mit Hilfe exogen wirksamer Faktoren (Ernährungsstörungen, Nekrosen usw.) besser erklären, da diese vermutlich variabler sein dürften.

Zusammenfassung

Von verschiedenen Autoren wurde scheinbar ein Zusammenhang zwischen der Tumorverdopplungszeit T_D und der biologischen Wertigkeit einer Geschwulst gefunden. Die Tumorverdopplungszeit wäre demnach eine, für den Tumor charakteristische Größe, welche relativ einfach röntgenologisch ermittelt und differentialdiagnostisch verwertet werden könnte. Voraussetzung für eine praktisch klinische Bedeutung wäre jedoch eine nicht zu große Fehlerbreite der Methode, sowie eine konstante Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Tumorverdopplungszeit des Tumors.

Wir haben deshalb bei 71 Patienten mit insgesamt 133 Rundherden die Tumorverdopplungszeit T_D in Tagen bestimmt. Bei mindestens zwei vorliegenden Röntgenaufnahmen pro Patient, wurde von dem als Rundherd erscheinenden Tumor der Durchmesser auf beiden Bildern bestimmt (D_1 und D_2). Mit Hilfe dieser Werte und dem dazwischen liegenden Zeitintervall Δt von mindestens 30 Tagen wurde die Tumorverdopplungszeit T_D berechnet. Hierzu diente ein von Prof. Dr. Gerstenberg entwickelter Rechenstab. Aufgrund unserer Untersuchungen kamen wir zu folgender Aussage:

Die Methode zur Bestimmung der Tumorverdopplungszeit ist mit Fehlern behaftet. Der statistische Fehler der Ablesegenauigkeit bei der Durchmesserbestimmung ist umso geringer, je größer das Zeitintervall Δt und die Größenänderung der Rundherde ist. Ausreichend vom mathematischen Standpunkt gesehen, wäre der von Keller und Kallert geforderte zeitliche Mindestabstand von zwei Tumorverdopplungszeiten (25). Dieser, vor allem bei langsam wachsenden Geschwülsten enorm große Zeitabschnitt, ist aber aus praktischen klinischen Gründen

nur sehr selten einzuhalten. Deshalb wurde, wie auch in unserem Fall, von den meisten Autoren ein zeitlicher Mindestabstand von 30 Tagen zur Grundlage gemacht. Wie hoch dabei im allgemeinen die Fehlerbreite ist, kann nicht angegeben werden. Sie ist abhängig von der Größenänderung der Geschwulst in diesem Zeitraum und damit von Fall zu Fall verschieden.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen zum Wachstumsverlauf von Lungenrundherden (vier Bronchialcarcinome, zwei vermutliche Bronchialcarcinome, histologisch nicht geklärt, ein Tuberkulom, 19 unbehandelte und 15 cytostatisch behandelte Metastasen), lassen Zweifel aufkommen an dem erstmals von Collins postulierten, konstanten exponentiellen Wachstum. Collins faßte das Wachstumsverhalten in die Form: $V_t = V_0 \cdot e^{k(t-t_0)}$. Die im Exponenten stehende Größe k wurde als tumorspezifische Wachstumskonstante bezeichnet. Wir möchten dem widersprechen. Die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors betrachten wir nicht als eine ausschließlich von der Wachstumspotenz der Tumorzellen bestimmte Größe, sondern als die resultierende Komponente eines komplizierten Wechselspiels wachstumsfördernder und wachstumshemmender Kräfte (z. B. Ernährungsverhältnisse, Abwehrlage des Organismus). Ihr Einfluß dürfte sich im Laufe der Zeit ändern und ist damit selten konstant. Diese Faktoren sind aber andererseits in der Größe k mit enthalten. Demnach ist diese eine Funktion der Zeit und keinesfalls invariant. Daraus erklären sich die von uns gefundenen, vor allem bei längeren Beobachtungszeiträumen erheblichen Schwankungen der T_D -Werte eines Tumors.

Die Beurteilung eines cytostatischen Effektes anhand der Tumorverdopplungszeit ist mit Problemen verbunden. Zum einen ist der Effekt auf die Metastasen äußerst unterschiedlich. Dies kommt besonders deutlich bei multiplen Metastasen beim gleichen Patienten zum Ausdruck.

Einzelne zeigen dabei rückläufige Wachstumstendenz, während andere trotz Therapie unvermindert, bisweilen sogar verstärkt weiterwachsen. Zum anderen wurde diese Beobachtung auch bei unbehandelten Rundherden gemacht. Ob nun eine Regression aufgrund cytostatischer Therapie oder spontan eingetreten ist, erscheint daher fraglich.

Mehrere Metastasen bei einem Patienten wachsen nicht immer gleich schnell. Diese Unterschiede dürften nicht auf einer unterschiedlichen Malignität der Metastasen beruhen. Sie sind vielmehr Ausdruck unterschiedlicher lokaler Verhältnisse und beweisen damit, daß die meßbare Wachstumsgeschwindigkeit nicht allein von der Malignität der Tumorzellen bestimmt wird. Sie sprechen damit ebenfalls gegen ein, für einen bestimmten Tumor charakteristisches, konstantes, exponentielles Wachstum.

In Anbetracht dieser Ergebnisse halten wir eine differentialdiagnostische Anwendung der röntgenologisch ermittelten Tumorverdopplungszeit für nicht angebracht. Die von Gerstenberg vorgeschlagene Faustregel, nach der ein maligner Tumor bei einer Tumorverdopplungszeit von kleiner als fünf Tagen (d) und größer als 500 d äußerst unwahrscheinlich ist, betrachten wir aufgrund unserer Messungen als nicht haltbar.

Literaturverzeichnis

1. Bade, H.: Spätrezidive und Spätmetastasen
Strahlentherapie 76 (1946) 449 - 467
2. Bauer, K. H.: Das Krebsproblem, Springer Berlin
1963
3. Berndt, H.: Behandlungsergebnisse bei zufällig
entdecktem und symptomlosen Bronchialkarzinom
Dtsch. med. Wschr. 84 (1969) 1559 - 1563
4. Collins, V. P., R. K. Löffler, H. Tivey: Obser-
vations on growth rates of human tumors
Amer. J. Roentgenol. 76 (1956) 988 - 1000
5. Collins, V. P.: Time of occurrence of pulmonary
metastases from carcinoma of colon and rectum
Cancer 13 (1962) 387 - 395
6. Collins, V. P., R. M. Adams: The paradox of breast
cancer, Amer. J. Roentgenol. 99 (1967) 965 - 972
7. Cutler, S. J., H. W. Heise: Efficacy of current
treatment methods in cancer of the breast
Cancer 24 (1969) 1117 - 1122
8. Denoix, P.: Treatment of malignant Breast tumors
Springer Berlin 1970
9. v. Elmendorf, H.: Die Todesursachen von Karzinom-
patienten nach 5-Jahres Heilung
Münch. med. Wschr. 111 (1969) 1027 - 1031
10. Fabrikant, J. I.: The kinetics of cellular pro-
liferation in normal and malignant tissues
Amer. J. Roentgenol. 111 (1971) 700 - 711
11. Fisher, B.: Present status of the management of
regional Lymph nodes and planned clinical trials
Amer. J. Roentgenol. 111 (1971) 123 - 129
12. Fisher, B., N. H. Slack: Number of lymph nodes
examined and the prognosis of breast carcinoma
Surg. Gynec. Obstet. 131 (1970) 79 - 88
13. Fisher, B., N. H. Slack, I. D. J. Bross: Cancer
of the breast. Size of neoplasm and prognosis
Cancer 24 (1969) 1071 - 1080

14. Fisher, B., N. H. Slack, P. J. Cavanaugh: Post-operativ radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the NSABP Clinical Trial
Ann. Surg. 172 (1970) 711 - 732
15. Fisher, B., H. N. Slack, R. K. Ausman, I. D. J. Bross: Location of breast carcinoma and prognosis
Surg. Gynec. Obstet. 129 (1969) 705 - 716
16. Fisher, B. R. G. Ravdin, R. G. Ausman, N. H. Slack, G. E. Moore, R. J. Noer: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast
Ann. Surg. 168 (1968) 337 - 356
17. Garland, L. H.: The detection of carcinoma of the lung by screening procedures particularly photo-fluorography
Amer. J. Roentgenol. 74 (1955) 402 - 414; 436
18. Garland, L. H., W. Coulson, E. Wollin: The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma
Cancer 16 (1963) 694 - 707
19. Gershon - Cohen, J., S. M. Berger, H. S. Klickstein: Roentgenography of breast cancer moderating concept of "Biologic Predeterminism"
Cancer 16 (1963) 861 - 964
20. Gerstenberg, E.: Die Wachstumsrate maligner Tumoren
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 670 - 674
21. Gerstenberg, E.: Die Tumorverdopplungszeit, ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik
Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964) 39 - 46
22. Habermalz, H. E., Gerstenberg E., A. Kuckuck, H. Ernst: Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor: Ausgangsort, Therapie, Prognose
Strahlentherapie 144 (1972) 267 - 275
23. Hegemann, G., E. Mühe: Die Resektion von Metastasen und Rezidiven
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 989 - 993

24. Keller, H. L., S. Kallert: Die röntgenologische Ermittlung der Wachstumsrate bei metastatischen Rundherden der Lunge, ihre Bedeutung und Folgerungen
Fortschr. Röntgenstr. 104 (1966) 504 - 507
25. Keller, H. L., S. Kallert: Die Genauigkeit der röntgenologischen Bestimmung der Verdopplungszeit von Rundherden der Lunge
Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968) 315 - 318
26. Kenez, J., L. Thoroczkay: Leukämoide Reaktion bei Lungentumoren
Med. Klinik 67 (1972) 1468 - 1469
27. Klein, H. O., K. J. Lennartz, R. Gross, M. Eder, R. Fischer: In-vivo und in-vitro Untersuchungen zur Zellkinetik und Synchronisation menschlicher Tumorzellen
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1273 - 1282
28. Krokowski, E.: Die Verdopplungszeit bösartiger Tumoren - Ihr Wert für die Krebsbekämpfung
Wien. Klin. Wschr. 77 (1965) 258 - 259
29. Kunkel, G., U. Hüttemann, H. Ernst, J. Krüger: Zur Deutung perfusionsszintigraphischer Befunde bei malignen Lungentumoren
Respiration 25 (1968) 243 - 262
30. Kusama, S., J. S. Spratt jr., W. J. Donegan, F. R. Watson, C. Cunningham: The gross rates of human mammary carcinoma
Cancer 30 (1972) 549 - 599
31. Mayneord, W.V.: On law of growth of Jenson's rat sarcoma
Amer. J. Cancer 16 (1932) 841 - 846
32. Nakata, H., K. Matsuura, W. J. Russell: Roentgenologic observations of lung carcinoma
Radiology 95 (1970) 623 - 627
33. Nathan, M. H., V. P. Collins, R. A. Adams: Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate
Radiology 79 (1962) 221 - 232

34. Nichini, F. M., K. C. Tsien: Distant metastases as an evaluation of the treatment of breast cancer
Amer. J. Roentgenol. 111 (1971) 142 - 147
35. Oeser, H.: Krebsbekämpfung: Hoffnung und Realität
Thieme Verlag 1974
36. Oeser, H.: Diagnostische und röntgentherapeutische Erfahrungen an Drüsenumoren des Halsgebietes
Strahlentherapie 69 (1941) 554 - 578
37. Oeser, H., E. Krokowski, E. Gerstenberg: Die Bedeutung der Verdopplungszeit für die Krebsbekämpfung
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 675 - 680
38. Papaioannou, A. N., E. J. Tanz, H. Volk: Fate of patients with recurrent carcinoma of the breast
Cancer 20 (1967) 371 - 376
39. Schwartz, G. F.: Solid circumscribed carcinoma of the breast
Ann. Surgery 16 (1969) 165 - 173
40. Spratt, J. S.: Locally recurrent cancer after radical mastectomy
Cancer 20 (1967) 1051 - 1053
41. Spratt, J. S. jr., T. L. Spratt: Rates of growth of pulmonary metastases and host survival
Ann. Surgery 159 (1964) 161 - 171
42. Theuring, F.: Die Spätrezidive im Obduktionsmaterial von 1954 - 1963 des Instituts für Pathologie der Medizinischen Akademie Magdeburg
Arch. Geschwulstforschung 27 (1966) 24 - 38
43. Weiss, W., K. Boucot, D. A. Cooper: Growth rate in the detection and prognosis of bronchogenic carcinoma
J. Amer. med. Ass. 198 (1966) 1246 - 1252
44. Welin, S., S. J. Youker, J. S. Spratt: The rate and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum
Amer. J. Roentgenol. 90 (1963) 673 - 687

45. Wolfe, J. N.: Xerography: image content and comparison with film roentgenograms
Amer. J. Roentgenol. 117 (1973) 690 - 695
46. Wolff, G., H. Schwarz, K. J. Bohn: Über das Wachstum des Bronchialkarzinoms
Dtsch. Gesundheitswesen 19 (1964) 2129 - 2136
47. Wolff, G., H. Schwarz, K. J. Bohn: Über das Wachstum von benignen Lungengeschwülsten und Lungenmetastasen
Med. Klinik 59 (1964) 1817 - 1823
48. Wolff, G.: Die Bedeutung der Verdopplungszeit für die Differentialdiagnose von Rundherden
Fortschr. Röntgenstrahlen 101 (1964) 366 - 370
49. Wolff, G.: Über das Wachstum menschlicher Geschwülste
Arch. Geschwulstforschung 29 (1967) 98 - 108
50. Youker, J. E., S. Welin, G. Main: Computer analysis in the differentiation of benign and malignant polypoid lesions of the colon
Radiology 90 (1968) 794 - 797

Lebenslauf

Bornschlegel Peter Martin, geboren am 5. August 1950 zu Memmelsdorf als erstes Kind des damaligen Schreiner-
gesellen Robert Bornschlegel und seiner Ehefrau Marianne. Im September 1956 Eintritt in die Volksschule Memmelsdorf, ein Jahr später bis einschließlich Juli 1961 Besuch der Volksschule in Amberg/Opf. Dort Übertritt in die Oberrealschule im September 1961. Im Schuljahr 1964/65 Oberrealschule Bamberg, danach bis zur Reifeprüfung im Juni 1970 Dientzenhofer Gymnasium Bamberg. Unmittelbar anschließend, im WS 1970/71, Beginn des Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach dem SS 1971 Vorphysikum, nach dem WS 1972/73 Physikum. Staatsexamen im SS 1976, zur Zeit Tätigkeit als Medizinalassistent an der 1. Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten in Bamberg.

Erlangen, im März 1977

Peter Martin Bornschlegel.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990